

## Hipoglicemia y Tumor Abdominal

### Reporte de un caso y discusión del tema

DR. JULIÁN PEÑA CHAVES\*

DR. LUIS F. ARDÓN E.\*

DR. FABIO SOLANO SOLANO\*

DR. FERNANDO ALVARADO\*\*

Se considera generalmente que existe hipoglicemia cuando el nivel de glucosa verdadera en la sangre es menor de 50 mg./100 ml. Aun cuando ésta es una definición puramente química, el término hipoglicemia se asocia clínicamente a una serie de manifestaciones características que siempre aparecen independientemente de la etiología. Por lo tanto, hipoglicemia es un síndrome cuyo origen puede ser debido a una gran serie de trastornos.

De acuerdo con su origen la hipoglicemia puede ser orgánica o funcional (1). Entre las causas de hipoglicemia orgánica se incluyen trastornos estructurales del tejido secretor de insulina, las células beta del páncreas, o de órganos o tejidos que juegan un papel determinante en los mecanismos homeostáticos que regulan la normoglicemia, por ejemplo el hígado, la hipófisis y las suprarrenales. Se incluyen en este grupo las hipoglicemias provocadas por tumores extrapancreáticos.

En los últimos años han ido apareciendo en la literatura médica reportes de tumores extrapancreáticos e hipoglicemia (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10). La mayor parte de casos se refiere a tumores de gran tamaño y de estirpe conjuntiva. Entre los casos reportados de tumores de origen endodérmico productores de hipoglicemia la mayor parte ha sido de hepatomas primarios. En este trabajo se presenta uno de estos casos.

#### CASO CLINICO

M. A. H. S. (expediente N° 1-45-05268), masculino de 23 años, agricultor, vecino de Alajuela. No tenía antecedentes clínicos de importancia. Unos diez meses antes del ingreso al Hospital Central notó sensación de plenitud posprandial, meteorismo, eructos y dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, no irradiado, sordo y gravativo. Unos cinco meses antes del ingreso notó la presencia de una masa en el hipocondrio derecho, cuyo tamaño aumentó

\* Sección de Medicina, Hospital Central, Caja Costarricense de Seguro Social.

\*\* Servicio de Patología, Hospital Central, Caja Costarricense de Seguro Social.

progresivamente; persistían las molestias previas. En los últimos dos meses antes del ingreso presentó varios episodios de obnubilación mental, sudoración profusa fría, torpeza mental y somnolencia. Junto con las manifestaciones anteriores notó astenia, adinamia y pérdida no cuantificada de peso.

Al examen físico apareció delgado y con rubicundez facial; estaba bien orientado en tiempo y espacio. No había hallazgos anormales en la cabeza, tórax ni extremidades superiores, excepto la delgadez. El abdomen aparecía asimétrico por crecimiento del hipocondrio y flanco derechos; no había circulación colateral ni ascitis. Se palpó una enorme tumoración dependiente del hígado cuyo borde inferior llegaba hasta el flanco derecho, de consistencia dura, superficie irregular, nodular, no dolorosa. El borde superior del hígado se percutió en el sexto espacio intercostal derecho. No había esplenomegalia. El examen genital y el rectal no mostraron anormalidades. Tampoco había anormalidades en los miembros inferiores ni signos neurológicos. La presión arterial era de 120/80, el pulso de 80 por minuto, rítmico, las respiraciones 30 por minuto y la temperatura 37°C.

Al día siguiente del ingreso se dejó al enfermo en ayunas para los exámenes de laboratorio. Poco después de las 8 de la mañana se le encontró obnubilado, con escasa respuesta a los estímulos, sudoroso y frío. La presión arterial era de 145/100 y había flacidez generalizada muscular. Una glicemia en ese momento fue de 26 mg. (verdadera) por ciento. Se le instituyó tratamiento de urgencia con solución glucosa hipertónica con lo cual recuperó la conciencia, desapareció la sudoración y la hipotonía y se normalizó la presión arterial.

Los exámenes de laboratorio al día siguiente del ingreso mostraron hemoglobina 16.3 g. %, hematocrito 51%, protrombina 90%, leucocitos y fórmula blanca normales; bilirrubina total 1.0 mg. %; transaminasa pirúvica 111 unidades; fosfatasa alcalina 8.6 unidades (Bodansky); bromosulfaleína 23% de retención a los 45 minutos; colesterol total 308 mg. %, ésteres de colesterol 224 mg. %; nitrógeno ureico 10 mg. %, creatinina 0.6 mg. %; VDRL no reactiva. Exámenes de orina y heces fueron negativos.

Una radiografía de tórax fue normal. Una serie gastroduodenal sólo mostró desplazamiento del yeyuno hacia la izquierda. Un gammagrama del hígado hecho con Rosa de Bengala I-131 mostró que la masa palpable correspondía al lóbulo derecho del hígado y que era en su totalidad de tejido no funcional; la porción interna del lóbulo derecho y el izquierdo aparecían con distribución y concentración normales del radiactivo; se apreciaba la vesícula biliar perfectamente delimitada y se esbozaba el colédoco angulado hacia arriba y hacia la izquierda y la primera porción del duodeno; también se apreciaba una cierta cantidad del material radiactivo en el intestino desplazado hacia la izquierda (foto 1).

Una curva de tolerancia a la glucosa (verdadera) mostró los siguientes valores:

|      |                   |                  |
|------|-------------------|------------------|
| 0'   | : 22 mg./100 ml.  | No recogió orina |
| 30'  | : 106 mg./100 ml. | " " "            |
| 60'  | : 103 mg./100 ml. | " " "            |
| 90'  | : 170 mg./100 ml. | Hay glucosa (+)  |
| 120' | : 247 mg./100 ml. | " " (++++)       |
| 150' | : 232 mg./100 ml. | " " (+++)        |
| 180' | : 223 mg./100 ml. | " " (+++)        |
| 240' | : 174 mg./100 ml. | " " (+)          |
| 300' | : 97 mg./100 ml.  | No hay glucosa   |

No pudo efectuarse la curva de respuesta a la tolbutamida intravenosa por la severidad de las crisis de hipoglicemia durante el ayuno. En el curso de su evolución en el Hospital el enfermo sufrió varias de dichas crisis.

La biopsia del hígado practicada dos días después del ingreso fue reportada así:

"fragmentos de tumor formado por 'células hepáticas' que en algunas zonas conservan su disposición trabecular mientras que en otras se disponen en acúmulos limitados por delgadas bandas de tejido colágeno. Las células muestran citoplasma claro en unas áreas y denso en otras; los núcleos son hipercromáticos sin mucha alteración de la forma. El estudio corresponde a hepatoma" (fotos 2, 3, 4).

Un mes después del ingreso se practicó una laparotomía exploradora para decidir entre una hepatectomía o la infusión hepática directa de un quimioterápico (5-flúor-uracilo). En vista de la condición general del paciente se decidió por el tratamiento químico. Se aplicó el medicamento durante ocho días. El cuadro clínico, sin embargo, no mostró mejoría. Se consideró, después de dos meses de hospitalización, que no había mejores posibilidades de tratamiento y se dio de alta al enfermo.

#### COMENTARIO

El diagnóstico de hipoglicemia en este caso se comprobó desde el punto de vista clínico, por los episodios característicos y su respuesta a la inyección endovenosa de glucosa, y por laboratorio, el cual mostró valores de glucosa verdadera por debajo de 50 mg./100 ml. en varias ocasiones, generalmente coincidiendo con los episodios hipoglicémicos clínicos. Obviamente se asoció la hipoglicemia a la presencia del tumor hepático comprobada por los hallazgos clínicos y de gabinete. Finalmente la biopsia demostró que el tumor era un hepatoma primario.

El cuadro clínico que ofreció este paciente es en la actualidad muy familiar e inconfundible entre otros que también cursan con hipoglicemia de causa orgánica (1). La hipoglicemia en estos pacientes se precipita por el ayuno y el ejercicio y se alivia con la comida. Algunos enfermos, inclusive, presentan una paradójica obesidad debida a la frecuente ingestión de alimentos para prevenir la hipoglicemia (11). La presencia de una gran tumoración abdominal asociada clínicamente al desarrollo gradual de la hipoglicemia como sucedió en este caso simplifica el diagnóstico diferencial de esta última.

El trastorno en la homeostasis de la glucosa que ocurre en estos enfermos se comprueba bien en la curva de tolerancia a la glucosa realizada a este paciente. Después de una cifra de 22 mg./100 ml. de glucosa verdadera en ayunas, el valor de la misma asciende rápidamente hasta valores cuatro veces mayores a los treinta minutos después de la ingestión de la glucosa. Después el nivel de glicemia se mantiene elevado y permanece en cifras anormalmente altas hasta pasadas cuatro horas después de la toma de glucosa, y se acompaña de glicosurias en las ocasiones en que dicho nivel sobrepasa los 170 mg./100 ml. Esta "intolerancia" a la glucosa manifestada en la curva en oposición a la severa hipoglicemia del ayuno es característica por un lado del disturbio metabólico producido por el tumor sobre los hidratos de carbono, y por otro de la participación directa del hígado, como en este caso, del daño estructural causado por la neoplasia. La curva de respuesta a la tolbutamida intravenosa (12) que no pudo realizarse en el presente caso debido a la severidad de las hipoglicemias en el ayuno y al

peligro potencial de mayor hipoglicemia por hiperinsulinismo secundario a la tolbutamida, habría sido de utilidad para demostrar la ausencia de patología pancreática responsable de la curva de tolerancia anormal a la glucosa. Esta prueba, sin embargo, es de mayor utilidad en los casos de hipoglicemia debidos a insulinomas benignos o malignos (12, 13, 14).

El estudio gammagráfico del hígado hecho con un colorante radiactivo (Rosa de Bengala I-131) que es captado y excretado por acción directa del hepatocito (15), aparte de corroborar la existencia de una gran neoplasia hepática primaria, ayuda a explicar los trastornos fisiopatológicos de este caso. Muestra que la porción sana del lóbulo derecho y el izquierdo son capaces de mantener normales varias funciones principales del hígado y que la vesícula biliar no forma parte del proceso tumoral. Por otro lado, la reducción en el volumen de tejido hepático funcional y consecuentemente de depósito de glucógeno explican los valores anormalmente altos de glicemia después de la hipoglicemia del ayuno en la prueba de tolerancia a la glucosa oral, y también explican los frecuentes episodios de hipoglicemia en el ayuno o después del ejercicio.

Aunque el mecanismo exacto que produce la hipoglicemia en estos tumores extrapancreáticos, habitualmente voluminosos, es desconocido, las evidencias actuales (4, 5, 6, 16, 17, 18) parecen confirmar la sospecha de que estas neoplasias producen un material hipogluceante. Es posible que un elevado consumo de glucosa por parte del propio tumor —especialmente en los de tipo conjuntivo— explique en parte el origen de la hipoglicemia. Sin embargo ha podido demostrarse un trastorno en la homeostasis de la glicemia similar al producido por la insulina: supresión inapropiada de la producción de glucosa en el hígado y persistencia de su consumo periférico en la grasa y el músculo. Por otra parte, los estudios inmunoquímicos realizados en varios de estos casos no han podido identificar ninguna sustancia químicamente igual o similar a la insulina. Contrariamente, los niveles plasmáticos de insulina se han encontrado sistemáticamente disminuidos (2, 3, 4, 5, 8, 16, 17, 18).

Todo lo anterior parece confirmar el planteamiento de que estos tumores no actúan por consumo exagerado de glucosa como mecanismo fundamental, ni por producción de insulina o de una sustancia estimuladora de las células beta pancreáticas, sino a través de una sustancia diferente a la insulina pero que simula sus acciones biológicas en los tejidos insulino-sensibles (4, 8). Lógicamente la producción de esta sustancia se efectúa sin ningún tipo de control homeostático o de necesidades fisiológicas. El resultado es la aparición de episodios de hipoglicemia inicialmente en períodos de ayuno o después de ejercicio y posteriormente en forma más irregular y frecuente, conforme progresa el crecimiento tumoral. No ha logrado precisamente la naturaleza bioquímica de esta sustancia (4-17-18).

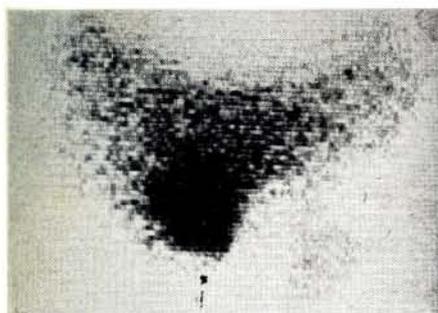


Fig. 1.—Gammagrama de hígado hecho con Rosa de Bengala I-131.

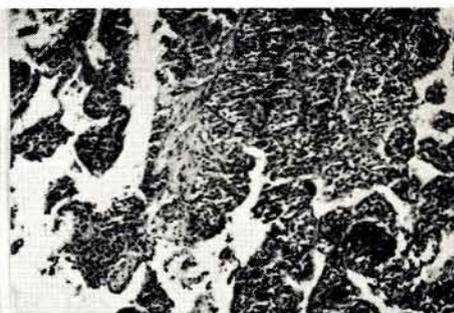


Fig. 2.—Aspecto histológico del tumor.

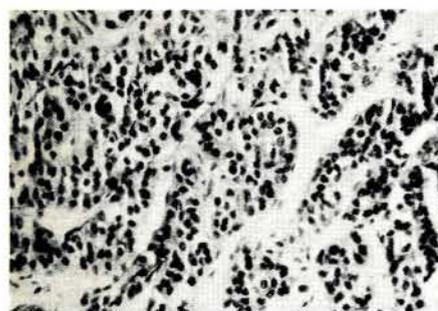


Fig. 3.—Aspecto histológico del tumor.

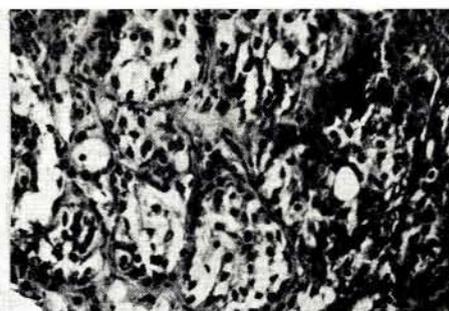


Fig. 4.—Aspecto histológico del tumor.

## RESUMEN

Se describe un caso clínico de hipoglicemia asociada a un hepatoma primario. Los episodios de hipoglicemia se precipitaban en el caso en cuestión especialmente en el ayuno o después del ejercicio. Una curva de tolerancia practicada sirvió para explicar el trastorno en la homeostasis de la glucosa y la participación del hígado en dicho trastorno debido a su daño estructural tumoral.

La mayor parte de casos de hipoglicemia asociada a tumores abdominales publicados en la literatura, corresponden a tumores de gran tamaño y de estirpe conjuntiva. Entre los casos de origen endodérmico la mayor parte corresponden, como en el caso que se presenta, a hepatomas primarios. No se conoce el mecanismo exacto productor de la hipoglicemia, pero la mayor parte de evidencias actuales parecen confirmar que estas neoplasias producen un material hipoglucemiante que simula los efectos de la insulina.

## SUMMARY

A patient with spontaneous hypoglycemia associated with a primary hepatic tumor is described. Hypoglycemic spells were precipitated during prolonged fasting periods or after mild physical activities. The oral glucose tolerance test explained the glucose homeostatic disturbance and its behavior was similar to those observed previously in those cases with primary hepatic lesions.

The literature reviewed shows that most of spontaneous cases were associated with big connective tissue hypoglycemic tumors within the abdominal cavity. Among cases of other origin previously reported, most of them were of endodermal origin, as is the case here in analyzed. The intrinsic mechanism that causes hypoglycemia is unknown, but it is believed that these tumors produce an insulin-like activity substance.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.—FRAWLEY, T. F. AND PENSUWAN, S.  
Hipoglicemia: Pruebas de Tolbutamida y Leucina en el Insulinoma. *Clínicas Médicas de N. A.*, marzo, 1968.
- 2.—OLEESKY, S.; BAILEY, L.; SAMOLS, E. AND BILKUS, D. A.  
A Fibrosarcoma with Hypoglycemia and a High Serum Insulin Level. *Lancet* 2:378; 1962.
- 3.—BOSHELL, B. B.; KIRSCHENFELD, J. J. AND SOTERES, P. S.  
Extrapancreatic Insulin-secreting Tumor. *New England. J. Med.* 270:338; 1964.
- 4.—UNGER, R. H.  
Treatment of Hypoglycemia Associated with Pancreatic an Extrapancreatic Tumors. *Modern Treatment*, Vol. 3(2), Marzo; 1966.
- 5.—SAMOLS, L.  
Hypoglycemia in Neoplasia. *Postgrad. Med. J.* 39:634; 1963.
- 6.—FRIEDLANDER, E. O.  
Hyperinsulinism Secondary to Disease of the Pancreas and Organs Adjacent to the Pancreas: A Review of the World Literature. *Ann. Intern. Med.* 52:838; 1960.

- 7.—LAGER, L.; SORS, C.; DUBOST, C.; MAGDELAINE, M.; LEJEUNE, J.; ROSEAU, E. AND LEMAIGRE, G.  
Les Hypoglycémies Des Tumeurs Mesenchymateuses Extra-Pancréatiques. *Presse Méd.* 71:219; 1963.
- 8.—WHITNEY, J. E. AND HELLER, B. I.  
Increased Insulin-like Activity of Serum in Patient with Spontaneous Hypoglycemia Associated with Retroperitoneal Fibrosarcoma. *Am. J. Med.* 30:633; 1961.
- 9.—LOUFTI, A. H.; SHAHBENDER, S. AND ABDINE, F. H.  
Hypoglycemia with Wilms Tumor. *Arch. Dis. Child.* 39:197; 1964.
- 10.—TRANQUADA, R. E.; BENDER, A. B. AND BEIGELMAN, R. M.  
Hypoglycemia Associated with Carcinoma of the Cecum and Syndrome of Testicular Feminization. *New England. J. Med.* 266:1302; 1962.
- 11.—BOSHELL, B. R.  
Foreword, in Symposium on Treatment of Hypoglycemia. *Modern Treatment*, Vol. 3(2), Marzo; 1966.
- 12.—FAJANS, S. S.; SCHNEIDER, J. M.; SCTEINGAR, R. E. AND CONN, J. W.  
The Diagnostic Value of Sodium Tolbutamide in Hypoglycemic States. *J. Clin. Endocrinol.* 21:371; 1961.
- 13.—FRAWLEY, T. F.  
The Intravenous Use of Sodium Tolbutamide in Acute Studies. *J. Clin. Endocrinol.* 17:1124; 1957.
- 14.—LEVIN, M. E.  
Síndromes Endócrinos Asociados con Tumores de Células Insulares Pancreáticas. *Clínicas Médicas de N. A.*, Marzo; 1968.
- 15.—MIRANDA, J.; PEÑA, J. Y JIMÉNEZ, G.  
Gammagrama de Hígado. Su Utilidad Diagnóstica. *Acta Méd. Cost.* 11(3):167; 1968.
- 16.—VOLPE, R.; EVANS, J. E.; CLARKE, D. W.; FORBATH, N. AND EHRLICH, R.  
Evidence Favoring the Sarcomatous Origin of an Insulin-like Substance in a Case of Fibrosarcoma with Hypoglycemia. *Am. J. Med.* 38:540; 1965.
- 17.—SILVERSTEIN, M. N. WAKIM, K. G. AND BAHN, R. C.  
Further Observations on the Role of Tryptophan and its Metabolites in Hypoglycemia Associated with Neoplasia. *Clin. Res.* 13:334; 1965.
- 18.—SILVERSTEIN, M. N.; WAKIM, K. G. AND BAHN, R. C.  
Additional Preliminary Observations on the Hypoglycemic Factor. *Proc. Mayo Clin.* 37:96; 1962.